



02.16.521
D

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

22 AVR. 2003

Fait à Paris, le _____

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE', is enclosed in a decorative oval border.

Martine PLANCHE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE	SIEGE 26 bis, rue de Saint Petersbourg 75800 PARIS cedex 08 Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04 Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23 www.inpi.fr
---	--

BEST AVAILABLE COPY



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE
26 bis, rue de Saint-Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*03

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**
page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 R 8 / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE 23 DEC 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		Réervé à l'INPI
1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets - K2/144 20 avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX		
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> FRAV2002/0039		
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie 2 NATURE DE LA DEMANDE <input checked="" type="checkbox"/> Demande de brevet <input type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> <i>Demande de brevet initiale</i> <input checked="" type="checkbox"/> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> <input type="checkbox"/> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> Date <input type="text"/> N° <input type="text"/> Date <input type="text"/> N° <input type="text"/> Date <input type="text"/>		
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITIONS POUR ADMINISTRATION ORALE DE PRINCIPES ACTIFS NECESSITANT UN MASQUAGE DU GOUT		
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suit »		
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases) <input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique		
Nom ou dénomination sociale AVENTIS PHARMA S.A. Prénoms Forme juridique Société anonyme N° SIREN 3 0 4 4 6 3 2 8 4 Code APE-NAF Domicile ou siège Rue 20 avenue Raymond Aron Code postal et ville 9 2 1 6 0 ANTONY Pays FRANCE Nationalité Française N° de téléphone <i>(facultatif)</i> 01 55 71 71 71 N° de télécopie <i>(facultatif)</i> 01 47 02 50 14 Adresse électronique <i>(facultatif)</i> www.aventis.com		
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		

Remplir impérativement la 2^e page



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*03



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

DB 540 e II / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		Réervé à l'INPI
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> FRAV2002/0041		
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie
2 NATURE DE LA DEMANDE		
Cochez l'une des 4 cases suivantes		
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
COMPOSITIONS POUR ADMINISTRATION ORALE DE PRINCIPES ACTIFS NECESSITANT UN MASQUAGE DU GOUT		
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date _____ N° Pays ou organisation Date _____ N° Pays ou organisation Date _____ N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		AVENTIS PHARMA S.A.
Prénoms		
Forme juridique		Société anonyme
N° SIREN		[3 0 4 4 6 3 2 8 4]
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	20 avenue Raymond Aron
	Code postal et ville	[9 2 1 6 0] ANTONY
	Pays	FRANCE
Nationalité		Française
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 55 71 71 71
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		N° de télécopie <i>(facultatif)</i> 01 47 02 50 14 www.aventis.com
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »		

Remplir impérativement la 2^{me} page

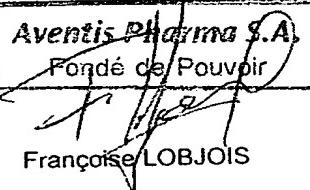
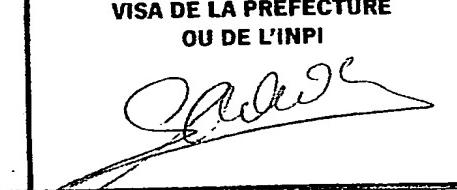
**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2**

BR2

REMISE DE PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	23 DEC 2002
LIEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT	0216521
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

OB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE	
<p>Nom : LOBOJOIS</p> <p>Prénom : Françoise</p> <p>Cabinet ou Société : AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets</p>	
<p>N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel : PG 8850</p>	
Adresse	Rue : 20 avenue Raymond Aron
	Code postal et ville : 92165 ANTONY CEDEX
	Pays : FRANCE
N ° de téléphone (facultatif) : 01 55 71 71 14	
N ° de télécopie (facultatif) : 01 55 71 72 91	
Adresse électronique (facultatif) : francoise.lobojoi@aventis.com	
7 INVENTEUR (S) <i>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</i>	
<p>Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)</p>	
8 RAPPORT DE RECHERCHE <i>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</i>	
<p>Établissement immédiat ou établissement différé</p> <p><input checked="" type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>	
<p>Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Non</p> <p><i>Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt</i></p>	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <i>Uniquement pour les personnes physiques</i>	
<p><input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)</p> <p><input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG</p>	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS <i>Cochez la case si la description contient une liste de séquences</i>	
<p>Le support électronique de données est joint</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>	
<p>Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes</p>	
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE <i>(Nom et qualité du signataire)</i> Antony, le 23 décembre 2002	
 <p>Aventis Pharma S.A. Fondé de Pouvoir</p> <p>Françoise LOBOJOIS</p>	
VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

pag 2/2



Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

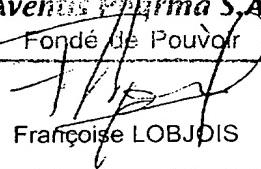
DATE

LIEU

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE			
Nom		LOBJOIS	
Prénom		Françoise	
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 8850	
Adresse	Rue	20 avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92165 ANTONY CEDEX	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 14	
N° de télécopie (facultatif)		01 55 71 72 91	
Adresse électronique (facultatif)		francoise.lobjois@aventis.com	
7 INVENTEUR(S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Etablissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Aventis Pharma S.A. Fondé de Pouvoir  Françoise LOBJOIS	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
Antony, le 23 décembre 2002			

COMPOSITIONS POUR ADMINISTRATION ORALE DE PRINCIPES ACTIFS
NECESSITANT UN MASQUAGE DU GOUT

La présente invention concerne des compositions destinées à l'administration orale de principes actifs de goût inacceptable, ainsi que leur préparation. Notamment la 5 présente invention concerne des compositions pharmaceutiques.

Certains principes actifs présentent des propriétés organoleptiques inacceptables et de ce fait sont inaptes à la préparation de formulations pédiatriques ou de 10 formulations orales destinées à des sujets dont la déglutition est difficile et peut poser des problèmes. Pour ces raisons certains produits majeurs sont privés de formulation pédiatriques et de plus certains sujets sont privés de traitement au moyen de ces principes actifs, ce qui peut avoir des conséquences extrêmement préjudiciables, voire vitales.

Le problème du masquage du goût a toujours été un problème important pour 15 l'industrie pharmaceutique. De nombreux systèmes ont été essayés, cependant dans le cas de principes actifs trop amers les systèmes d'enrobage se sont la plupart du temps montrés insuffisants et les systèmes particulaires, lorsqu'ils ont une meilleure efficacité, présentent des inconvénients de granulométrie trop importante conduisant à un aspect sableux dans la bouche et à un refus du médicament par le patient.

Dans le brevet européen EP 639365 a été décrite une méthode pour préparer des 20 particules enrobées, par spray coating au moyen d'une cire fondu pulvérisée par une buse bifluide. Cependant cette méthode est basée sur la pulvérisation de la cire fondu sur les particules, pour former l'enrobage. Aucun mélange du principe actif n'est effectué préalablement avec la cire, de plus les particules et la buse présentent 25 des diamètres importants. Enfin les essais selon la méthode de la présente invention, basés uniquement sur l'utilisation d'une cire fondu, n'ont pas donné de résultats acceptables en termes de cinétique de libération à pH=1.

Il a été trouvé maintenant que des compositions destinées à l'administration orale pouvaient être mises au point et apporter un masquage de goût suffisant pour être acceptable et permettre notamment l'administration de compositions pharmaceutiques chez le jeune enfant ou chez des sujets n'étant pas en état de 30 déglutir.

Les compositions selon l'invention comprennent de 15 à 30 % de principe actif mélangé à 60 à 80 % d'un ester de glycérol ou d'un acide gras, éventuellement additionné d'une cire, et additionné d'un agent tensio-actif et sont préparées par un procédé de spray-cooling pouvant conduire à une granulométrie inférieure à 350 µm.

- 5 De manière avantageuse, la sélection d'esters de glycérol présentant un profil de sensibilité au pH approprié, permet la libération du principe actif à des conditions de pH acides telles que l'on rencontre dans l'estomac.

Selon l'invention les esters de glycérol ou d'acide gras employés dans les compositions selon l'invention ont les caractéristiques suivantes : température de fusion comprise entre 25°C et 100°C, de préférence entre 25 et 70°C, stabilité à l'état fondu. L'ester de glycérol peut être choisi parmi le stéarate de glycérol ou le palmitostéarate de glycérol, notamment le Précitol®. L'ester de glycérol est avantageusement compris entre 50 et 85 % en poids du mélange total de la composition ; de préférence il est compris entre 60 et 80 % en poids et plus particulièrement entre 70 et 80 % en poids.

La cire pouvant être optionnellement additionnée peut être avantageusement la cire de carnauba, elle peut être également choisie parmi la paraffine ou cire d'abeille ou de candelila. Lorsqu'une cire est additionnée à la composition, elle peut être additionnée à raison de 4 à 10 % en poids du mélange total de la composition et dans un rapport de 5 à 20 % vis à vis de l'ester de glycérol introduit.

Lorsque l'on introduit un acide gras dans la composition, ce dernier est avantageusement choisi parmi l'acide palmitique, myristique ou stéarique. L'acide gras est introduit à raison de 60 à 80 % en poids du mélange total de la composition.

25 L'agent tensio-actif introduit dans la composition est avantageusement choisi parmi les lécithines, notamment la lécithine de soja, ou des tensio-actifs de la famille des esters de sorbitan présentant une HLB inférieure à 7. L'agent tensio-actif est additionné raison de 1 à 3 % en poids du mélange total de la composition.

30 De préférence, les diamètres sont avantageusement inférieurs à 350 µm pour plus de 90% des particules. Plus particulièrement ils peuvent être compris entre 100 µm et 350 µm pour 25 à 65 % des particules et inférieurs à 100 µm pour 35 à 75% des particules.

Selon l'invention, le spray-cooling est effectué par pulvérisation au moyen d'une buse bifluide permettant d'assurer l'obtention de la granulométrie souhaitée, c'est à dire une granulométrie de faible diamètre tel que décrit ci-dessus.

5 Selon l'invention, la préparation de la composition s'effectue par mélange du principe actif dans l'ester de glycérol fondu, additionné des autres excipients. Le mélange est pulvérisé par la buse bifluide en haut d'une tour dans laquelle est éventuellement introduit un contre courant gazeux froid destiné à aider à la solidification des goutelettes pulvérisées. Le dispositif est de préférence muni d'un lit fluidisé permettant de récupérer les particules et d'améliorer la rapidité de solidification.

10 Le mélange fondu introduit dans la buse bifluide est généralement chauffé entre 60 et 100°C.

De préférence la buse bifluide comprend avantageusement un diamètre de 2,5 mm pour la section liquide et une section torique de 0,3 mm pour la section d'air (ou d'azote). Le débit de liquide et le débit d'air (ou d'azote) pulvérisés dans la buse sont fixés préalablement en fonction des diamètres des sections de la buse bifluide utilisée. De préférence le débit de liquide est fixé entre 1 et 15 kg/h et le débit d'air est fixé entre 2 et 5 m³/h.

20 La granulométrie du principe actif mélangé initialement à l'ester de glycérol s'étale de 2 à 350 µm. Dans certains cas il peut être nécessaire de procéder à un broyage avant ou après le mélange avec l'ester de glycérol et préalablement à la pulvérisation. De préférence on effectue le broyage à sec préalablement au mélange. La tour utilisée est une tour du type tour de prilling, mais à laquelle a été adaptée une buse bifluide (contrairement à la mise en œuvre habituelle du prilling). La hauteur de la tour est de préférence comprise entre 2 et 8 m. Le contre-courant gazeux destiné au refroidissement est avantageusement un courant d'azote ou un courant de gaz sec. Le débit est fonction de nombreux facteurs tels que les températures, la hauteur de chambre, les quantités de produit... A titre indicatif il peut être fixé notamment entre des valeurs : légèrement supérieure à 0 et 350 Nm³/h.

30 La composition peut en outre contenir d'autres additifs tels que des agents édulcorants ou modifiant le goût (saccharinate, aspartame, glycérine, vanilline, menthol ...ou toute autre substance habituellement utilisée dans l'industrie pharmaceutique), des arômes, des agents d'écoulement, des lubrifiants, des ballasts ou des agents minéraux [silices, oxyde d'aluminium, oxyde de magnésium, talc ...

carbonates (carbonate de calcium), phosphates (phosphate tricalcique), lactose, sorbitol, glycocolle, mannitol, glucose, maltodextrines ...], des agents conservateurs (à titre d'exemple métabisulfite de sodium, propylène glycol, éthanol ou glycérine), des agents destinés à modifier la couleur. De préférence il s'agit d'une composition pharmaceutique.

La présente invention concerne tous les principes actifs seuls ou en mélanges, administrables par voie orale et présentant des problèmes organoleptiques, ayant pour conséquence une inacceptabilité par les personnes devant les ingérer. Les principes actifs sont des substances amères, irritantes... ou de saveur inacceptable. 10 Lesdits principes actifs sont compatibles avec l'ester de glycérol et sa température de fusion.

A titre non limitatif, lorsqu'il s'agit de principes actifs pharmaceutiques, ils peuvent appartenir à toutes classes thérapeutiques, comme par exemple les antibactériens [macrolides (spiramycine, kétolides comme par exemple la telithromycine...), 15 streptogramines (pristinamycines comme la pyostacine par exemple, virginiamycine par exemple), quinolones...], les antifongiques (metronidazole...), les antiparasitaires (nivaquine...), les anti-viraux, les anticancéreux, les analgésiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antitussifs, les psychotropes, les stéroïdes, les médicaments destinés au traitement des allergies, les anti-asthmatiques, les 20 antispasmodiques, les cardiovasculaires (roxitromycine par exemple...) les agents thérapeutiques du tractus gastro intestinal...

Il peut également s'agir de principes actifs, seuls ou en mélanges, à destination cosmétique comme des vitamines ou des extraits de végétaux ou animaux

La présente invention présente l'avantage d'un masquage de goût efficace allié à 25 une absence ou à une très faible sensation sablonneuse de la composition dans la bouche.

Des tests de dissolution ont été effectués et attestent d'une faible dissolution à pH neutre donc d'un masquage de goût convenable et une dissolution à des taux de 80 à 100 % à pH = 1 après 60 minutes, attestant de la libération du principe actif en 30 milieu gastrique.

La limite d'amertume, en fonction de la nature du principe actif, est mesurée. Les essais de dissolution sont mis en œuvre notamment dans un test de dissolution à pH neutre : test du verre d'eau, à des concentrations de 250 ou 500 mg/l. Les résultats

sont appréciés au regard de la valeur limite d'amertume évaluée. Il est observé une dissolution environ 4 fois plus lente à pH neutre qu'à pH=1.

La cinétique de dissolution à pH=1 est mesurée pour des solutions de concentration 500 mg/l, en milieu HCl 0,1N, dans un milieu de dissolution contenant 0,2 % de lauryl sulfate de sodium.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Exemple 1

On introduit 2400 g de précirol préalablement fondu en étuve à 60°C dans un réacteur double enveloppé dont la température de consigne de double enveloppe est fixée à 75°C. On ajoute 78 g de lécithine de soja. Lorsque la lécithine de soja est dissoute, on baisse la température de consigne à 65°C et on ajoute 540 g de pristinamycine. On agite 20 minutes à 300 tr/min puis on passe la suspension sur un broyeur à billes.

1248 g de la suspension broyée sont ensuite pulvérisés par l'intermédiaire d'une buse bifluide dans une tour de prilling préalablement refroidie par un courant d'azote froid. En début de pulvérisation, la température est de 0°C en haut de tour et de -20°C en bas de tour. La pression d'air sur la buse bi-fluide est de 1,5 bars, ce qui conduit à un débit d'air de pulvérisation de 2,3 m³/h. Le débit de liquide est de 4,7 kg/h.

En fin de pulvérisation, le produit est ensuite fluidisé pendant 20 minutes à -20°C, puis pendant 2 heures à 32°C.

La granulométrie du produit obtenu, mesurée par tamisage, est de :

- 26 % de particules comprise entre 0 et 100 µm
- 62 % de particules comprise entre 100 et 315 µm
- 25 - 12 % de particules comprise entre 315 et 500 µm
- 1 % de particules supérieures à 500 µm

La cinétique de dissolution à pH 1 est de 92 % en 60 minutes pour le produit brut et 99 % en 60 minutes pour la coupe granulométrique 100-315 µm.



La concentration en matière active dans le verre d'eau (pH neutre) est de 182 mg/l après 5 minutes et 473 mg/l après 15 minutes pour les granulés bruts. Elle est de 89 mg/l après 5 minutes et 280 mg/l après 15 minutes pour les granulés de la coupe 100-315 µm.

5 **Exemple 2**

On introduit 704 g de précirol dans un réacteur double enveloppé dont la température de consigne de double enveloppe est fixée à 75°C. Lorsque le précirol est fondu, on ajoute 18 g de lécithine de soja. Lorsque la lécithine de soja est dissoute, on ajoute 182 g de pristinamycine préalablement micronisée dans un microniseur à jet d'air et présentant après broyage un diamètre médian de 2 µm. On agite pendant 45 minutes à 800 tr/min pour obtenir une suspension homogène.

10 La suspension est ensuite pulvérisée par l'intermédiaire d'une buse bifluide dans une tour de prilling préalablement refroidie par un courant d'azote froid. En début de pulvérisation, la température est de -14°C en haut de tour et de -42°C en bas de tour. La pression d'air sur la buse bi-fluide est de 1,5 bars, ce qui conduit à un débit 15 d'air de pulvérisation de 2,3 m³/h. Le débit de liquide est de 10,8 kg/h.

La granulométrie du produit obtenu, mesurée par tamisage, est de :

- 20
 - 30 % de particules comprise entre 0 et 100 µm
 - 54 % de particules comprise entre 100 et 315 µm
 - 11 % de particules comprise entre 315 et 500 µm
 - 5 % de particules supérieures à 500 µm

La cinétique de dissolution à pH 1 pour le produit brut est de 86 % en 60 minutes et 97 % en 120 minutes.

25 La concentration en matière active dans le verre d'eau (pH neutre) est de 22 mg/l après 5 minutes et 140 mg/l après 15 minutes pour les granulés bruts.

Exemple 3

On introduit 907 g de précirol dans un réacteur double enveloppé dont la température de consigne de double enveloppe est fixée à 70°C. Lorsque le précirol est fondu, on ajoute 23 g de lécithine de soja. Lorsque la lécithine de soja est

dissoute, on introduit 207 g de télithromycine non broyée et présentant un diamètre médian de 114 µm. On agite pendant 50 minutes à 500 tr/min pour obtenir un liquide homogène : la télithromycine est visiblement soluble dans le précirol.

La suspension est ensuite pulvérisée par l'intermédiaire d'une buse bifluide dans une 5 tour de prilling préalablement refroidie par un courant d'azote froid. En début de pulvérisation, la température est de 0°C en haut de tour et de -20°C en bas de tour. La pression d'air sur la buse bi-fluide est de 1,3 bars, ce qui conduit à un débit d'air de pulvérisation de 4 m³/h. Le débit de liquide est de 8,5 kg/h.

La granulométrie du produit obtenu, mesurée par tamisage, est de :

- 10 - 59 % de particules comprise entre 0 et 100 µm
 - 38 % de particules comprise entre 100 et 315 µm
 - 3 % de particules comprise entre 315 et 500 µm

La cinétique de dissolution à pH 1 pour le produit brut est de 98 % en 60 minutes.

La concentration en matière active dans le verre d'eau (pH neutre) est de 387 mg/l 15 après 5 minutes et 873 mg/l après 15 minutes pour les granulés bruts. Elle est de 181 mg/l après 5 minutes et 475 mg/l après 15 minutes pour les granulés de la coupe 100-315 µm.

Exemple 4

On introduit 782 g de précirol et 115 g de cire de carnauba dans un réacteur double enveloppé dont la température de consigne de double enveloppe est fixée à 95°C. 20 Lorsque les corps gras sont fondus, on ajoute 23 g de lécithine de soja. Lorsque la lécithine de soja est dissoute, on introduit 230 g de télithromycine non broyée et présentant un diamètre médian de 114 µm. On agite pendant 60 minutes à 500 tr/min pour obtenir un liquide homogène.

25 La suspension est ensuite pulvérisée par l'intermédiaire d'une buse bifluide dans une tour de prilling préalablement refroidie par un courant d'azote froid. En début de pulvérisation, la température est de -7°C en haut de tour et de -29°C en bas de tour. La pression d'air sur la buse bi-fluide est de 1,3 bars, ce qui conduit à un débit d'air de pulvérisation de 4 m³/h. Le débit de liquide est de 5 kg/h.

30 La granulométrie du produit obtenu, mesurée par tamisage, est de :



- 27 % de particules comprise entre 0 et 100 µm
 - 50 % de particules comprise entre 100 et 315 µm
 - 16 % de particules comprise entre 315 et 500 µm
 - 7 % de particules supérieures à 500 µm
- 5 La cinétique de dissolution à pH 1 pour le produit brut est de 77,5 % en 60 minutes.

La concentration en matière active dans le verre d'eau (pH neutre) est de 90 mg/l après 5 minutes et 340 mg/l après 15 minutes pour les granulés bruts. Elle est de 81 mg/l après 5 minutes et 658 mg/l après 15 minutes pour les granulés de la coupe 100-315 µm.

REVENDICATIONS

1. Une composition destinée à l'administration orale de principes actifs de goût inacceptable, caractérisée en ce qu'elle comprend de 15 à 30 % de principe actif mélangé à 60 à 80 % d'un ester de glycérol ou d'un acide gras, éventuellement additionné d'une cire, et additionné d'un agent tensio-actif et en ce qu'elles sont préparées par un procédé de spray-cooling pouvant conduire à une granulométrie inférieure à 350 µm.
2. Une composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'ester de glycérol est choisi parmi le stéarate de glycérol ou le palmitostéarate de glycérol.
3. Une composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'ester de glycérol est compris entre 50 et 85 % en poids du mélange total de la composition.
4. Une composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'ester de glycérol est compris entre 60 et 80 % en poids du mélange total de la composition.
5. Une composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'ester de glycérol est compris entre 70 et 80 % en poids du mélange total de la composition.
6. Une composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le principe actif est un principe actif pharmaceutique.
7. Un procédé de préparation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on mélange le principe actif dans l'ester de glycérol fondu, additionné des autres excipients, puis met en œuvre un procédé de spray-cooling par pulvérisation au moyen d'une buse bifluide en haut d'une tour dans laquelle est éventuellement introduit un contre courant gazeux froid.
8. Un procédé de préparation selon la revendication 7, caractérisé en ce que le dispositif est muni d'un lit fluidisé.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

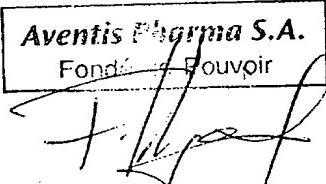
cerfa
N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 Ø W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)	FRAV2002/0041
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02 16521
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)	
COMPOSITIONS POUR ADMINISTRATION ORALE DE PRINCIPES ACTIFS NECESSITANT UN MASQUAGE DU GOUT	
LE(S) DEMANDEUR(S) :	
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY (France)	
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :	
1 Nom CHACORNAC Prénoms Isabelle Adresse Rue 3 route de Barens Code postal et ville 13 846 0 SAINT ROMAIN DE JALIONAS Société d'appartenance (facultatif)	
2 Nom PROBECK Prénoms Patricia Adresse Rue 88 rue Mercière Code postal et ville 16 900 2 LYON Société d'appartenance (facultatif)	
3 Nom Prénoms Adresse Rue Code postal et ville 11111 Société d'appartenance (facultatif)	
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.	
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	
Antony, le 23 décembre 2002  Françoise LOBJOIS	